6 11

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1928

THÈSE

N° 404

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Pierre, Edouard, Ernest DELTHIL

Né le 21 octobre 1900 à Briare (Loiret)

Ancien Interne pr. des Hôpitaux de Paris

L'OPIUM CHEZ L'ENFANT

Président : M. CARNOT, *Professeur*

PARIS

Librairie LOUIS ARNETTE

2, rue Casimir-Delavigne, 2

1928

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1928 — **THÈSE** — N° _

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Pierre, Edouard, Ernest DELTHIL

Né le 21 octobre 1900 à Briare (Loiret)

Ancien Interne pr. des Hôpitaux de Paris

L'OPIUM CHEZ L'ENFANT

Président : M. CARNOT, *Professeur*

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

—

1928

LE DOYEN . . . M. ROGER.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	VILLARET.
Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie médico-chirurgicale	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL.
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBÉ
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LECENE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène	N...
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Clinique médicale	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TESSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET.
	HARTMANN.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Professeur sans chaire	BRANCA.
Clinique de la tuberculose	Léon BERNARD.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	
ALAJOUANINE	Neurologie et Psychiatrie.
ABRAMI	Pathologie médicale.
AUBERTIN	Pathologie médicale.
BASSET	Pathologie chirurgicale.
BAUDOUIN	Pathologie médicale.
BINET	Physiologie.
BLANCHETIÈRE	Chimie biologique.
BROCQ	Pathologie chirurgicale.
BRULÉ	Pathologie médicale.
CADENAT	Pathologie chirurgicale.
CHABROL	Pathologie médicale.
CHIRAY, CLERC	Pathologie médicale.
DEBRÉ	Hygiène.
DOGNON	Physique.
DONZELOT	Pathologie médicale.
DUVOIR	Médecine légale.
ECALLE	Obstétrique.
FIESSINGER	Pathologie médicale.
GARNIER	Pathologie expérimentle.
GATELLIER	Pathologie chirurgicale.
HARVIER	Pathologie médicale.
HEITZ-BOYER	Urologie.
HOVELACQUE	Anatomie.
HUTINEL	Pathologie médicale.
JOYEUX	Parasitologie.
LABBÉ (Henri)	Chimie biologique.
LARDENNOIS	Pathologie chirurgicale.
LEMAITRE	Oto-rhino-laryngologie.
LEROUX	Anatomie pathologique
LEVY-SOLAL	Obstétrique.
LHERMITTE	Pathologie mentale.
LIAN	Pathologie médicale.
MATHIEU	Pathologie chirurgicale.
METZGER	Obstétrique.
MONDOR	Pathologie chirurgicale
MOURE	Pathologie chirurgicale
MULON	Histologie.
PHILIBERT	Bactériologie
QUENU	Pathologie chirurgicale
RICHET Fils	Physiologie.
SÉZARY	Dermatologie et syphiligraphie.
VALLERY-RADOT (Pasteur)	Pathologie médicale.
VAUDESCAL	Obstétrique.
VELTER	Ophtalmologie.
VERNE	Histologie.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.	
BUSQUET	Pharmacologie.
GUÉNIOT	Obstétrique.
LEQUEUX	Obstétrique
NEVEU LEMAIRE	Parasitologie.
REFFERER	Histologie.
TANON	Pathologie médicale.
ZIMMERN	Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.	
ALGLAVE AUVRAY CHEVASSU	Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE	Clinique médicale.
LE LORIER	Clinique obstétricale.
LEREBOULLET	Clinique médicale infantile.

MM.	
GOUGÉROT LERI	Clinique médicale.
MOCQUOT PROUST SCHWARTZ	Clinique chirurgicale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions mises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation

A LA MÉMOIRE DE MON GRAND-PÈRE

Le Docteur Edouard DELTHIL

A MON PÈRE

Le Docteur Paul DELTHIL

A MA FEMME

A MON ONCLE

Monsieur Charles SPEYER

Officier de la Légion d'Honneur

MEIS ET AMICIS

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR CARNOT

Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'Honneur

Hommage de respectueuse reconnaissance.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR GUILLEMOT

Médecin de l'Hôpital Bretonneau

Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui ne cesse de me prodiguer ses conseils et son enseignement. Qu'il trouve ici l'expression de ma reconnaissance et de mon respectueux attachement.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stage

M. le Docteur ARROU.
M. le Docteur J. HALLÉ.

Externat

M. le Professeur CARNOT.
M. le Docteur PISSAVY.
M. le Docteur BAUMGARTNER.
M. le Docteur GANDY.
M. le Docteur LESNÉ.
M. le Docteur TIXIER.
M. le Docteur VEAU.

Internat provisoire

M. le Docteur LÉCHELLE.
M. le Docteur BRÉCHOT.
M. le Docteur GUILLEMOT.

A MM. les Docteurs J. RENAULT, RIBADEAU-DUMAS, GRENET, WEILL-HALLÉ, A. MARTIN, J. HUBER.

A MM. les Docteurs d'HEUCQUEVILLE, L. LAMY, P. TRUFFERT, H. LAGRANGE, FÈVRE.

A M. le Docteur G. BLECHMANN

Ancien Chef de Clinique Infantile à la Faculté de Médecine

Avec toute ma gratitude pour la part qu'il a bien voulu prendre à l'élaboration de ce travail.

INTRODUCTION

Il n'est pas de médicament dont l'emploi en thérapeutique infantile ait donné lieu à plus de discussions que l'opium. Alors que les anciens médecins employaient couramment le laudanum chez l'enfant, les classiques français ont insisté sur le danger de cette médication. Par contre, des auteurs récents ont préconisé la morphine dans un grand nombre d'affections et ont même prétendu que l'enfant supportait plus aisément les opiacés que l'adulte. Aussi, le Pr Victor Hutinel, écrit-il : « Aucun pédiatre n'ignore combien les enfants sont sensibles à l'opium. La plupart le raient systématiquement de leurs ordonnances. D'autres, plus audacieux, en conseillent des doses infinitésimales ; quelques-uns le préconisent. La première ligne de conduite nous semble plus prudente, d'autant que le produit n'est jamais indispensable ».

Cette conclusion représente assez bien l'état d'esprit du public médical. Frappés de ces divergences d'opinion, les praticiens n'ont retenu que la notion du risque couru à prescrire l'opium chez l'enfant. Ils ont alors cherché à remplacer ce produit par d'autres calmants plus ou moins efficaces.

Il nous a paru intéressant d'exposer les opinions des différents auteurs ; de rechercher la tolérance du jeune organisme à l'égard des opiacés : pour ce faire, nous avons tenté des expériences comparatives sur des animaux jeunes et adultes ; et surtout nous avons fait une étude critique des intoxications opiacées et des doses médicamenteuses employées chez l'enfant. Enfin, en tenant compte de quelques observations auxquelles nous avons été amené, nous avons essayé de préciser la posologie et les indications des opiacés en thérapeutique infantile.

PREMIÈRE PARTIE

HISTORIQUE DE L'EMPLOI DES OPIACÉS CHEZ L'ENFANT

I. — Les auteurs anciens ou étrangers.

Quand on lit les ouvrages des anciens auteurs, on voit qu'ils employaient l'opium chez les enfants à doses proportionnellement égales à celles qu'ils prescrivaient chez les adultes. Dans aucun de leurs écrits, il n'est question d'une susceptibilité particulière de l'enfant pour les opiacés.

C'est ainsi que Thomas Sydenham écrit à propos de l'emploi du laudanum dans la dysenterie : « Les enfants qui avaient la dysenterie devaient être traités de même, excepté qu'il fallait leur tirer moins de sang et diminuer la dose des purgatifs et du laudanum liquide à proportion de l'âge. Par exemple, deux gouttes de ce narcotique suffisaient pour un enfant d'un an ».

De même, Zimmermann, en 1765, traite avec succès

un enfant d'un an atteint d'une dysenterie grave, en associant à des purgatifs une dose importante de laudanum (3 gouttes toutes les trois heures la nuit). Il cite ensuite l'observation d'un enfant de 9 ans qui, atteint de la même affection, guérit rapidement grâce à l'administration, toutes les 3 heures de nuit, de 6 gouttes de laudanum.

Somme toute, on ne craignait pas autrefois d'employer chez l'enfant des doses assez importantes d'opium.

Les écoles de pédiatrie étrangères n'ont pas été influencées par la crainte des opiacés. C'est ainsi que Henoch recommande l'usage de la morphine dans la coqueluche, la chorée et le spasme de la glotte ; il préconise le laudanum dans la dysenterie et la diarrhée catarrhale.

De même, Ch. West, ne condamnant que les préparations mal définies telles que le sirop de pavots, prescrit couramment chez les enfants le laudanum, la teinture composée de camphre et la poudre de Dower.

II. — **Les auteurs classiques français.**

Au contraire, l'Ecole de Pédiatrie française de la seconde moitié du XIX^e^ siècle a attiré l'attention sur le danger d'employer les préparations opiacées chez les enfants.

Il semble que ce soit Trousseau qui, le premier, ait donné l'alarme, en écrivant dans ses Cliniques : « Chez les enfants à la mamelle, une demi goutte de lauda-

num, prise dans le courant des 24 heures, provoque parfois des accidents de narcotisme ». Il est plus explicite encore dans son *Traité de thérapeutique et de matière médicale* (Trousseau et Pidoux) quand il dit : « Nous voulons aussi parler de l'influence extraordinaire que de très petites doses de ce médicament exercent sur les enfants à la mamelle. Il nous est arrivé souvent de produire un effet narcotique évident avec un quart de goutte de laudanum de Sydenham, ce qui équivaut à un demi-milligramme, c'est-à-dire à un centième de grain d'opium. Aussi faut-il être singulièrement circonspect lorsqu'on administre aux petits enfants les préparations thébaïques ».

C'est sur l'autorité de Trousseau que se sont appuyés tous les auteurs suivants pour condamner plus ou moins l'emploi des opiacés chez l'enfant. Certains ont même été plus absolus que lui, tel Parrot qui écrit dans ses *Cliniques des nouveau-nés* : « Pour ce qui est des préparations opiacées quelles qu'elles soient, j'en proscris absolument l'usage, même aux doses les plus minimes. Les nouveau nés sont en effet d'une excessive sensibilité à leur action et je vous avoue que ce ne serait pas sans de grandes appréhensions que je verrais prendre à un malade de cet âge un quart de goutte de laudanum de Sydenham ».

La plupart des auteurs qui ont traité, après Trousseau, le sujet de l'opium chez les enfants, ont abouti aux mêmes conclusions que lui et se reportent à la phrase des Cliniques que nous avons citée plus haut. C'est ainsi que nous pouvons voir l'autorité de Trousseau invo-

quée dans les *Commentaires de thérapeutique du Codex Medicamentorius* de Gubler, dans le *Manuel pratique des maladies de l'enfance* de d'Espine et Picot, dans le *Traité des maladies de l'enfance* de Grancher, Comby et Marfan, dans le *Manuel de thérapeutique médicale* de Debove et Achard, dans l'*Aide-mémoire de thérapeutique* de Debove, Pouchet et Sallard.

Par contre, bien que la susceptibilité de l'enfant aux opiacés fût devenue un dogme, certains pédiatres, tout en l'admettant, réagirent contre la tendance qui s'affirmait déjà de proscrire complètement l'opium de la thérapeutique infantile. Jules Simon écrit dans ses « Conférences sur les maladies des enfants » : « Vous auriez tort, Messieurs, de reculer devant l'administration de l'opium aux enfants. Elle réclamera de votre part une grande vigilance sans doute et ce n'est que lorsque vous aurez acquis une grande expérience que vous le prescrirez avec assurance ; mais si vous n'oubliez jamais la susceptibilité spéciale des jeunes enfants à l'égard de l'opium, si vous ne vous écartez pas des règles générales que je vous ai tracées, si vous donnez l'opium comme toutes les substances actives, progressivement, à doses fractionnées, vous pourrez en suivre pas à pas les effets physiologiques et vous finirez par prescrire avec sécurité un médicament qui vous rendra de très grands services ». Il employait le laudanum, l'élixir parégorique, le sirop de codéine, le diascordium et le sirop de diacode et condamnait formellement la morphine. De même, A Manquat, dans son *Traité de théra-*

peutique, matière médicale et pharmacologie, recommande de donner le laudanum à raison de une goutte par année d'âge, en doses diluées et fractionnées ; les principales indications sont pour lui les diarrhées bilieuses et entérocolites. Bouchut conseille l'emploi du sirop diacode dans la coqueluche. Enfin, plus récemment, M. Comby est revenu à plusieurs reprises sur l'emploi des opiacés chez l'enfant et a conclu à leur très grande utilité, tout en recommandant de se servir de très petites doses et même d'éviter de les prescrire chez le nourrisson.

III. — Certains auteurs récents

Au contraire, certains auteurs récents n'ont pas hésité à employer chez l'enfant des doses d'opium égales ou supérieures à celles qu'ils eussent préconisé chez l'adulte. Déjà au Congrès de Lille en 1899, M. Ausset a cité des cas où il avait donné jusqu'à huit gouttes de laudanum par 24 heures à des enfants de trois mois. De même, M. Borde écrit dans le *Journal de Médecine de Bordeaux* en décembre 1899 : « Les enfants de 1 à 25 mois supportent facilement l'opium et la morphine ; ils la supporteraient mieux que l'adulte ». Plus récemment, MM. Triboulet et Boyé ont utilisé dans la coqueluche des quantités relativement considérables de morphine. De même, M. Lesage et ses élèves, Cléret et Lemarignier, ont employé la morphine à hautes doses, en particulier dans le croup. Et Lemarignier conclut dans sa thèse : « Les enfants que nous avons vu traiter par la

morphine n'ont pas présenté de symptômes d'intoxication. Ils paraissaient même la supporter mieux que l'adulte ».

IV. — **Résultats pratiques de ces divergences d'opinion**

Les auteurs que nous venons de citer avaient été frappés des répercussions excessives des idées classiques. Alors que Trousseau et ses successeurs n'ont jamais formellement proscrit l'opium, qu'ils n'ont fait que conseiller une très grande prudence dans l'administration de ce produit aux enfants en bas âge, l'on avait pris l'habitude d'éviter les opiacés en thérapeutique infantile et de les remplacer par d'autres substances plus ou moins efficaces. Aussi, ces auteurs récents ont-ils réagi et prétendu que la tolérance à l'égard de l'opium était plus grande chez l'enfant que chez l'adulte. Mais cette opinion a paru contraster par trop avec les idées classiques. Les observations judicieuses de Trousseau sont restées présentes à la mémoire. En dehors de quelques pédiatres avertis, les médecins ont gardé la coutume de ne pas employer l'opium en médecine infantile.

C'est pourquoi nous avons voulu tenter de concilier les règles de prudence des classiques et la pratique des auteurs récents, en étudiant les conditions de la tolérance de l'enfant pour les opiacés. Ainsi, on pourra faire profiter les petits malades des bienfaits de la seule médication vraiment calmante, car, comme le disait Sydenham : « Entre tous les remèdes, il n'en est point de plus universel ni de plus efficace que l'opium ».

DEUXIÈME PARTIE

ÉTUDE DE L'ACTION DES OPIACÉS SUR L'ORGANISME JEUNE

CHAPITRE I

EXPÉRIMENTATION

Il semble logique de baser toute étude pharmacologique sur des expériences chez l'animal. L'action de la plupart des médicaments a été ainsi étudiée avant d'être utilisée en thérapeutique. Déjà, on avait expérimenté la résistance des jeunes animaux aux substances médicamenteuses toxiques et, d'une façon générale, cette résistance semblait nettement plus forte que chez les animaux adultes. C'est ainsi que Paul Bert a dû employer, pour tuer un jeune chien, une dose de strychnine dix fois mortelle pour un chien adulte ; un autre a résisté à une quantité cinq fois mortelle pour un

adulte. De même, Langlois a noté que les vapeurs d'hydrocarbure étaient relativement moins toxiques pour les animaux jeunes que pour les adultes. Enfin, Whipple et Graham ont observé chez les petits animaux une résistance exagérée à l'intoxication chloroformique. Ainsi se vérifient les assertions de Claude Bernard : « Le poids augmente plus vite que sa résistance, de sorte qu'un animal résiste d'autant mieux par rapport à son poids que celui-ci est plus faible. Le kilogramme d'un petit lapin exige plus de poison pour mourir, que le kilogramme d'un lapin adulte ».

Pour apprécier les variations de la tolérance à l'opium suivant l'âge, nous avons donc tenté des expériences comparatives chez des animaux jeunes et adultes. *A priori,* les conclusions précédentes nous donnaient à penser que l'animal jeune dût opposer une résistance plus grande à l'intoxication opiacée.

Et, en effet, Guédon qui a expérimenté le chlorydrate de morphine chez le chat, rapporte, dans sa thèse, les expériences suivantes :

1° Un chat de 25 jours, pesant 320 gr., reçoit 2 centigr. 25 (0 gr. 0225) de chlorydrate de morphine en injection intrapéritonéale : il résiste.

2° Un chat de 32 jours (600 gr.), reçoit 4 centigrammes (0 gr. 04) de morphine : il survit.

3° Un chat adulte de 2 kg. 600, reçoit 15 centigrammes (0 gr. 15) de morphine et meurt 4 heures après.

Ces expériences démontrent avec évidence que le jeune chat supporte plus aisément la morphine que

l'adulte. Alors que ce dernier a succombé à une dose de 5 centigr. 7 (0 gr. 0576) par kilog, les deux jeunes ont résisté à des doses respectives de 7 centigrammes et de 6 centigr. 6 par kilog.

Mais notre expérimentation personnelle n'a pas confirmé pour les autres races animales ces conclusions. Voici le résultat de nos essais chez le cobaye :

2 cobayes reçoivent en même temps une solution de Pavéron Dausse à 2 %, à dose de 25 centigrammes (0 gr. 25) par kilog.

1° Un cobaye jeune, pesant 275 gr. reçoit 7 centigrammes (0 gr. 07).

2° Un cobaye adulte, pesant 460 gr. reçoit 11 centigrammes (0 gr. 110).

Le cobaye adulte survit, le jeune meurt 2 heures après l'injection. Les détails de l'expérience révèlent l'apparition précoce d'hyperréflectivité et de secousses convulsives chez le jeune. Par contre, la polypnée et la tachycardie du début ont été plus intenses et plus prolongées chez l'adulte. L'anesthésie généralisée et la torpeur ont été très nettes chez les deux individus.

Un jeune cobaye de 225 gr. a reçu huit centigrammes (0,08) de Pavéron à 2 % (soit 35 centigrammes par kilog). Cinq minutes après l'injection apparaît une polypnée intense ; dix minutes après se manifestent une agitation marquée, puis des convulsions généralisées. Enfin les mouvements respiratoires diminuent, deviennent irréguliers et l'animal meurt en 20 minutes au total.

En outre, nous avons essayé d'apprécier les différences d'action du toxique suivant le degré de dilution.

Deux jeunes cobayes pesant respectivement 266 et 270 gr. ont reçu la même dose, non mortelle de Pavéron : 0 gr. 04 (4 centigrammes)soit 15 centigrammes(0 gr. 15) par kilog.

Dans un cas nous avons employé la solution normale (2 pour 100 de Pavéron Dausse) ; dans l'autre, nous avons étendu cette solution à 2 pour 300. Le premier animal a présenté des signes d'intoxication plus rapides, plus intenses et plus brefs que le second. Avec la solution normale, l'analgésie s'est manifestée au bout de 15 minutes et a diminué au bout d'une heure ; la polypnée est apparue au bout de 25 minutes et a duré environ un quart d'heure ; enfin, nous avons noté une parésie légère et transitoire du train postérieur. Au bout de 2 heures, tous les accidents toxiques avaient disparu. Au contraire, avec la solution à 2 pour 300, l'analgésie n'a commencé à se manifester qu'au bout de 25 minutes. La polypnée n'est apparue qu'après 40 minutes, mais a duré plus d'une heure. Il n'y a pas eu de paralysie du train postérieur. Mais l'analgésie persistait encore 3 h. après. Ces résultats font prévoir que l'emploi de doses diluées permet d'éviter plus facilement les accidents toxiques chez un organisme sensible à l'opium.

Enfin, nous avons expérimenté la morphine chez la souris blanche.

1) Une souris adulte pesant 19 gr., reçoit sept milligramme six de chlorydrate de morphine, soit 0 gr. 40 par kilog en injection sous-cutanée.

2) Une souris jeune, pesant 9 gr. 5, reçoit trois milligrammes huit, soit 0 gr. 40 par kilog.

Les deux animaux meurent ensemble au bout de 7 h. L'adulte a présenté précocement le signe caractéristique de l'intoxication par la morphine chez la souris : une érection de la queue très accentuée et durable. De plus, quelques mouvements convulsifs avec hyperréflectivité ont fait leur apparition au bout de 15 minutes et ont persisté durant toute l'intoxication. Chez la jeune, l'érection de la queue a été très discrète et très courte. Les accidents convulsifs ne se sont pas manifestés, mais la somnolence et la torpeur ont été beaucoup plus nettes.

En résumé, ces quelques expériences ne peuvent autoriser à conclure de la résistance plus ou moins grande des animaux jeunes à l'intoxication opiacée. Alors que le jeune chat semble mieux résister que l'adulte, la jeune souris présente une sensibilité égale à celle de la souris adulte ; enfin, le jeune cobaye paraît être tout spécialement sensible à l'action de l'opium.

Déjà, Starkenstein avait constaté que si, chez le lapin, le petit était particulièrement influencé par la morphine, par contre, chez le rat et dans la race bovine, les jeunes animaux étaient relativement résistants à cette action. Aussi, concluons-nous avec cet auteur : « On ne peut appliquer les résultats obtenus avec une espèce d'animaux à une autre espèce et à plus forte raison à l'homme. Ceci, aussi bien pour les doses effectives que pour le genre de l'action ».

C'est pourquoi nous n'avons considéré ces quelques essais que comme des expériences d'orientation et nous avons abandonné l'expérimentation.

CHAPITRE II

—

INTERPRÉTATION DE LA TOLÉRANCE A L'ÉGARD DES OPIACÉS CHEZ L'ENFANT

Devant l'impossibilité de transposer de l'animal à l'homme les résultats obtenus par l'expérimentation, il faut se rejeter sur les données de l'expérience clinique. Deux éléments sont surtout à retenir pour apprécier relativement la tolérance de l'enfant vis-à-vis de l'opium : l'étude des intoxications opiacées et la connaissance des hautes doses thérapeutiques employées dans certains cas.

I. — Résistance de l'enfant à l'intoxication par l'opium

Quand on étudie les intoxications opiacées chez l'enfant, on est tout d'abord frappé de leur rareté. En dehors des quelques cas auxquels Trousseau fait allusion et que tous les auteurs suivants rappellent après lui, on ne trouve dans la littérature que peu de cas de phénomènes toxiques évidents chez l'enfant après l'absorption

d'opium. C'est ainsi que Bosc dans sa thèse, parmi 97 cas d'intoxication médicamenteuse chez l'enfant, ne rapporte qu'un seul empoisonnement causé par l'opium. D'autres auteurs, il est vrai, insistent sur la fréquence de ces accidents, tel Kobert qui parle de 377 cas dont 170 observés chez des enfants de moins d'un an ; mais il s'agit là d'affirmations pures et simples sans preuves démonstratives.

Ce qui frappe encore dans l'étude de ces intoxications, c'est l'importance des doses absorbées. Dans l'observation rapportée par Brothers, une fillette de 5 mois avait pris cinq centigrammes de poudre d'opium. Tandon cite le cas d'un garçon de 18 mois qui avait avalé une pilule de 50 centigrammes d'opium. Ces doses correspondraient chez l'adulte, d'après la table de Gaubius, respectivement à 1 gr. 80 et à 4 gr. de poudre d'opium. Encore faut-il ajouter que, parmi les accidents observés, un grand nombre ont été combattus à temps et se sont terminés par la guérison. Les deux enfants que nous venons de citer ont été sauvés, la première par un lavage d'estomac suivi d'une injection d'atropine, le second par l'ingestion de permanganate de potasse. D'autres enfants ont succombé, mais après avoir absorbé des doses importantes de médicament ; telle cette fillette de 30 mois pour laquelle le pharmacien délivra, par erreur, cinq centigrammes de chlorydrate de morphine ; notons que cette substance se trouvait associée à d'autres corps actifs comme la teinture de digitale et le bromure de potassium et que l'enfant avait été victime la veille d'une première intoxication par une dose énorme d'émétique.

De même, ce nourrisson de 9 mois qui mourut après l'ingestion de IV gouttes de laudanum de Rousseau, ce qui correspondrait chez l'adulte actuellement à plus de 4 gr. de laudanum de Sydenham. L'enfant de 2 mois cité par Burgl succomba à la prise de cinq milligrammes de morphine, soit dix-huit centigrammes chez l'adulte. Bref, l'étude de ces intoxications ne conduit pas à admettre une intolérance particulière de l'enfant pour les opiacés. L'importance des doses absorbées permet de penser que les phénomènes toxiques eussent été équivalents chez l'adulte.

De même, certains auteurs ont pu prescrire sans inconvénients chez l'enfant des quantités élevées d'opium. Les 8 gouttes de laudanum administrées par M. Ausset à un enfant de 2 mois représentent, chez l'adulte, près de 6 grammes de ce produit. M. Borde a également utilisé chez le nourrisson des quantités de sirop de morphine supérieures à celles qui sont habituellement recommandées. Enfin, les doses de morphine employées par des auteurs récents dépassent les quantités que l'on avait coutume de voir dans les observations, d'autant plus qu'il s'agit de produits injectés sous la peau. C'est ainsi que Triboulet a prescrit dans la coqueluche des séries d'injections de morphine de un quart, un demi et un centigramme.

M. Lesage a pu également injecter, dans le croup, tantôt 15 milligrammes (0 gr. 015) (en deux fois) en 16 heures, à un enfant de 4 ans 1/2 ; tantôt 2 centigr. 1/4 (0 gr. 0225) en 33 heures à un enfant de 3 ans 1/2 ; tantôt enfin 1 centigr. 1/4 (0 gr. 0125) en 16 heures à

un enfant de 16 mois. Ces doses correspondraient chez l'adulte respectivement à 6, 9 et 10 centigrammes de morphine.

Aucun de ces essais thérapeutiques n'a été suivi de signes d'intoxication tels que myosis, modification du rythme respiratoire ou cardiaque. Des vomissements ont été observés une fois par Triboulet et dans un seul cas sur 80 par Lemarignier. On peut donc dire que pratiquement, ces doses élevées d'opium ont été admirablement supportées par les petits malades.

II. — **Sensibilité de l'enfant à l'action de l'opium**

De cette étude, il semble résulter que la tolérance de l'enfant à l'égard des opiacés est très grande. Aussi les auteurs précédemment cités ont-ils conclu que l'enfant supportait l'opium aussi bien que l'adulte. Certains ont même prétendu, avec Borde et Lemarignier, qu'il le tolérait mieux que lui.

On ne peut cependant souscrire à une opinion émise avec ce caractère de vérité générale. Cette remarquable tolérance ne peut être considérée comme réelle que pour les cas rapportés. Il ne faut pas oublier que Trousseau a pu observer des accidents de narcotisme chez des nourrissons après l'administration d'une goutte de laudanum.

Ces accidents n'ont pas été le plus souvent mortels, mais cependant inquiétants. Si même ont admet que Trousseau a exagéré la sensibilité de l'enfant en bas âge pour les opiacés, il faut se rappeler que les auteurs

qui ont le plus maintenu l'usage de l'opium chez l'enfant, ont insisté sur cette sensibilité et recommandé dans l'administration de ce produit une grande prudence. C'est ainsi que Jules Simon qui écrit qu'aucune substance ne peut remplacer l'opium, prescrit de diluer et de fractionner le médicament. De même, Henoch, qui utilise couramment les opiacés, a observé dans un cas un commencement d'intoxication, heureusement combattue à l'aide d'applications froides et de stimulants. Enfin, quelques cas d'empoisonnement à la suite de doses relativement faibles ont pu être rapportés par divers auteurs.

A propos des accidents signalés, il faut cependant faire une remarque. On ne doit pas confondre deux états très différents : le narcotisme vrai, dont parle Trousseau, est une véritable intoxication, accompagnée de myosis, de modification du rythme respiratoire et cardiaque ; au contraire, on peut observer, après l'administration d'opium au cours d'un état douloureux ou spasmodique une somnolence parfois longue : dans ce cas, il s'agit d'un sommeil réparateur qui est d'autant plus profond et prolongé que les symptômes contre lesquels on a employé le calmant ont été plus accentués.

Il faut donc conclure qu'à côté des cas où l'enfant a heureusement supporté des doses importantes d'opium, on trouve un certain nombre d'observations où il a fait preuve d'une certaine sensibilité à l'égard de ce médicament.

III. — Explications de ces différents faits

Comment peut-on expliquer les résultats en apparence contradictoires de ces essais thérapeutiques ? Il faut pour cela rappeler l'effet de l'opium sur l'organisme et son mode d'élimination.

Entre toutes les actions de l'opium sur les diverses fonctions, la principale est sans contredit celle qu'il exerce sur le système nerveux encéphalique. L'opium est avant tout un analgésique. Son rôle hypnotique n'est que secondaire : le sommeil suit la fin de la douleur. Mais cette action est centrale, contrairement à celle de la cocaïne qui est périphérique. C'est ainsi que le laudanum ingéré produit son effet calmant sur les centres, par l'intermédiaire des filets intestinaux centripètes. On peut donc admettre que l'opium agit électivement sur le système encéphalique.

Quant à son élimination, elle se fait au moyen des appareils excréteurs habituels. Il faut cependant noter que l'opium est un modérateur des fonctions du foie et du rein.

Ces notions permettent de tenter une explication des faits contradictoires que nous avons signalés.

Il est tout d'abord évident que l'appareil excréteur du jeune organisme fonctionne, en général, mieux que celui de l'adulte, qui a eu plus de chances d'être lésé par des affections ou des intoxications antérieures.

Par contre, on pourrait se demander si la fonction antitoxique se manifeste avec une égale vigueur dans l'organisme jeune. Or, de nombreux travaux ont mon-

tré la précocité de son apparition et la valeur de son rôle. Les recherches de M. Roger ont prouvé que le foie était, dès la naissance, capable d'arrêter et de transformer les alcaloïdes. De même, Langlois et Rehns ont insisté sur l'importance précoce des capsules surrénales.

On conçoit donc quel'enfant, grâce à l'intégrité de ses organes éliminateurs, au développement de la fonction antitoxique, présente vis-à-vis de l'intoxication opiacée une résistance au moins égale à celle de l'adulte.

Cependant, si on envisage l'action essentielle de l'opium sur le cerveau, on comprend la sensibilité de l'enfant à cet égard. En effet, suivant la remarque de Gubler et de Pouchet, le cerveau de l'enfant est proportionnellement beaucoup plus important et plus vascularisé que celui de l'adulte. C'est pourquoi la morphine à faible dose provoque chez lui d'emblée la torpeur, sans passer par la phase d'excitation préliminaire qu'on observe chez l'adulte. De même, dans certains cas, l'action du médicament a été si rapide qu'on n'a pu en suspendre à temps les effets ; c'est ce que d'Espine et Picot ont défini « le passage rapide de la dose inactive à la dose toxique ».

Tels sont les arguments que l'on peut donner pour justifier à la fois la remarquable tolérance de l'enfant pour les opiacés dans certaines circonstances, et sa sensibilité à leur action dans d'autres.

CHAPITRE III

—

VARIATIONS DE CETTE TOLÉRANCE

Cette tolérance du jeune organisme pour l'opium est loin d'être invariable. Plusieurs facteurs sont susceptibles de la modifier sensiblement.

I. — La nature du produit

On a beaucoup discuté sur les avantages soit de l'opium lui-même, soit de ses alcaloïdes, en particulier de la morphine. Il semble que chez l'adulte, les deux combinaisons aient gardé leurs indications respectives.

L'apparitions d'extraits totaux injectables a même étendu l'emploi de l'opium intégral. Chez l'enfant, les classiques considéraient les alcaloïdes isolés comme trop actifs et Jules Simon, qui recommande le laudanum, condamne formellement la morphine. Cependant, les auteurs qui ont utilisé de hautes doses de morphine, n'ont observé aucun accident. De même, les intoxications par des doses faibles sont le fait beaucoup plus souvent de l'opium que de la morphine.

C'est ainsi que Taylor rapporte un cas de mort chez un enfant de 4 semaines après l'absorption de un milligramme (0 gr. 001) d'opium. Dans Kobert, on trouve côte à côte deux intoxications : l'une, chez un enfant de deux mois avec cinq (0 gr. 005) milligrammes de morphine, l'autre, chez un enfant de 7 ans, avec sept milligrammes (0 gr. 007) d'opium. Enfin, les phénomènes de narcotisme dont parle Trousseau, sont dus au laudadum.

Parmi les alcaloïdes de l'opium, il en est sans doute auxquels le jeune organisme est particulièrement sensible. Quoi qu'il en soit, l'enfant semble supporter relativement mieux les corps simples, et à dose égale d'alcaloïde, être moins impressionné par la morphine que par le laudanum ou l'elixir parégorique.

II. — L'état fonctionnel de l'organisme

On commet toujours une erreur en voulant fixer dans des limites trop rigides la posologie d'un médicament. L'action d'une même dose d'opium est très différente suivant qu'on l'administre à un individu déprimé et affaibli, ou qu'au contraire, on l'utilise chez un sujet en proie à des accidents douloureux violents. Alors qu'ici, la quantité donnée sera à peine suffisante pour calmer les symptômes, dans le premier cas, elle provoquera rapidement des accidents d'intoxication. On peut facilement apprécier l'importance de cet état organique fonctionnel, en étudiant l'action de l'opium sur l'appareil circulatoire. Une petite dose de ce produit provoque

chez un individu sain, une augmentation des contractions cardiaques, portant à la fois sur leur fréquence et sur leur force.

S'agit-il, au contraire, d'un malade tachycardique et hypotendu, on observe la même augmentation d'amplitude, mais compensée alors par un ralentissement des contractions.

Divers auteurs ont rapporté des observations qui prouvent la variabilité de la tolérance pour l'opium. Fonssagrive a noté que l'intoxication se produisait plus souvent chez des individus faibles et nerveux que chez des sujets vigoureux et sanguins. Andral cite le cas d'une malade déprimée qui fut empoisonnée par une dose infinitésimale d'opium. Par contre, Trousseau a pu donner à une choréique jusqu'à 1 gr. 50 de morphine. De même, dans la rage et le tétanos, des doses plusieurs fois mortelles pour un sujet normal, suffisaient à peine à soulager le malade, sans provoquer le moindre signe d'intoxication.

On conçoit, étant donné la sensibilité de l'enfant à l'action de l'opium, combien l'état fonctionnel de l'organisme commande chez lui la tolérance à l'égard de ce médicament. Cette notion peut sans doute contribuer à expliquer les divergences d'opinions des auteurs qui se sont occupés de la question et faire comprendre les résultats contradictoires des diverses observations rapportées.

Aussi, faudra-t-il tenir le plus grand compte de ce facteur dans l'administration de l'opium aux enfants. En dehors des contrindications habituelles : bloquage plus

ou moins complet du rein, intoxication générale, on devra éviter d'employer les opiacés dans tous les états de dépression psychique, de torpeur plus ou moins accentuée.

Dans tous ces cas, une petite dose d'opium risquerait de provoquer des accidents toxiques. Par contre, pour lutter contre des douleurs intenses, des spasmes douloureux, violents, des agitations extrêmes, il ne faudra pas hésiter à dépasser les quantités habituellement prescrites. Les hautes doses, inutiles et dangereuses pour un organisme normal, seront inoffensives et nécessaires pour arrêter des symptômes aigus. Ainsi, comme le disait Sydenham, « la dose du remède sera mesurée et répétée proportionnellement à l'intensité des symptômes ».

CHAPITRE IV

CONSÉQUENCES PRATIQUES : RÈGLES GÉNÉRALES DE LA MÉDICATION OPIACÉE

Comment peut-on utiliser la tolérance de l'enfant aux opiacés, sans risquer de provoquer les phénomènes inquiétants qui traduisent la sensibilité du jeune organisme à l'égard de l'opium ?

Il faut nous reporter ici aux précautions que recommandaient les auteurs classiques. Quelles que soient la préparation prescrite et la voie employée, on devra toujours suivre ces deux règles fondamentales : diluer largement la dose active et en fractionner l'administration dans le courant des 24 heures.

C'est ainsi que Jules Simon, qui prescrivait une goutte de laudanum à un enfant d'un an, la donnait étendue dans une potion de 60 gr. à raison d'une cuillerée à café toutes les heures. De même, une injection de deux milligrammes de morphine chez l'enfant doit être faite de préférence en deux fois et comporter à chaque piqûre un centimètre cube d'une solution au 1000e.

Ces précautions n'empêchent pas d'employer les doses élevées qui peuvent être nécessaires : il suffira de renouveler l'administration du médicament jusqu'à ce qu'on ait jugulé les symptômes douloureux que l'on cherchait à arrêter.

Par contre, elles permettent d'éviter les manifestations de la sensibilité de l'enfant vis-à-vis de l'opium. D'une part, on évite l'absorption trop rapide de la substance active : à cause du poids et de la vascularité du cerveau infantile, une dose, même faible, parvient d'emblée aux centres et se comporte comme une dose massive. Si, au contraire, l'administration en est diluée, l'opium agit peu à peu et progressivement; pendant ce temps, l'élimination se fait à mesure. D'autre part, le fractionnement permet d'arrêter la prise du remède dès que l'on a obtenu l'effet que l'on désirait : le résultat est donc acquis avec la dose médicamenteuse minima.

Ainsi, l'on évitera tout danger d'intoxication et l'on pourra faire bénéficier les enfants de tout âge de la médication opiacée quand son action calmante sera utile.

TROISIÈME PARTIE

MODE D'EMPLOI DES OPIACÉS EN THÉRAPEUTIQUE INFANTILE

Nous pouvons maintenant préciser le mode d'emploi des opiacés dans chaque cas particulier.

Nous passerons d'abord en revue les principaux produits que l'on utilise chez l'enfant et nous tâcherons de fixer leur posologie, tout en sachant que celle-ci varie dans une certaine mesure suivant les symptômes. Puis nous étudierons les indications essentielles de l'opium en médecine infantile.

CHAPITRE I

—

POSOLOGIE DES PRINCIPAUX OPIACÉS UTILISÉS CHEZ L'ENFANT

Nous avons retenu les plus courants et les plus faciles à prescrire :

1° **Le laudanum** était, de tous les opiacés, le plus employé par les anciens pédiatres à cause de sa composition égale et de sa forme liquide.

Il faut remarquer que le Codex de 1908 a radicalement transformé l'ancienne formule du laudanum. Actuellement, il contient quarante trois (XLIII) gouttes au gramme et chaque goutte correspond à deux milligrammes trois (0 gr, 0023) de poudre d'opium ; celui de Sydenham contenait vingt trois (XXIII) gouttes au gramme et chaque goutte correspondait à cinq milligrammes deux (0 gr, 0052) de poudre d'opium. Il en résulte que les quantités prescrites par les auteurs classiques peuvent être facilement doublées et que la dose de deux (2) ou trois (3) gouttes par année d'âge, administrée dans une potion, peut être considérée comme normale. Cette dose peut d'ailleurs être largement dépassée, comme le montrent les observations de M. Ausset. Il ne faut pas oublier néanmoins que si l'ancien laudanum s'altérait, le

nouveau contient de l'acool et des essences. C'est pourquoi nous préférons recommander des doses de laudanum proportionnellement inférieures à celles de la morphine, par exemple.

Le lavement laudanisé constitue un excellent thérapeutique, en particulier dans certains troubles intestinaux où il agit même à faibles doses. Le Dr G. Blechmann l'emploie de la façon suivante :

A 5 cuillerées à café d'eau bouillie, il ajoute une goutte de laudanum (ce qui représnte un cinquième de goutte par cuillerée à café) On verse une cuillerée à café de cette solution-mère dans un lavement de 150 gr. pour un enfant de 6 mois par exemple.

Au-dessus d'un an, on met une demi-goutte ou une goutte pour un semblable lavement.

2) Il en est de même de **l'élixir parégorique**, dont 20 gr. correspondent à un centigramme de morphine. Il constitue un moyen commode de donner une très petite dose d'opium. On l'emploie surtout dans la 2e et la 3e enfance, mais on peut également l'utiliser dans certains troubles digestifs du nourrisson à dose de trois ou quatre gouttes avant chaque repas.

3) **Le sirop Diacode** dont cent grammes représentent un centigramme de morphine, répond aux cas bénins où il est indiqué de prescrire une petite quantité d'opium très diluée. On l'emploie à raison d'une à trois cuillerées à café par jour dans la 1re année. Il est trop peu actif pour pouvoir combattre utilement des symptômes aigus.

4° **La poudre de Dover** est une excellente préparation. dans laquelle l'action calmante de l'opium est contrebalancée par l'effet expectorant de l'ipéca. Cette association a d'autant plus d'intérêt que les phénomènes mécaniques ont toujours un rôle important dans les affections pulmonaires de l'enfant. Elle donne les meilleurs résultats dans les bronchites, congestions pulmonaires, pneumonies et broncho-pneumonies, quand une toux rebelle et fatigante s'ajoute à un encombrement plus ou moins marqué des bronches ou des alvéoles pulmonaires. Mais sa forme de poudre et son amertume en rendent l'emploi difficile chez l'enfant : pour la lui faire prendre, on la mélange à un aliment semi-liquide, ou on l'administre en suppositoires. Par année d'âge, on utilise dix centigrammes, ce qui correspond à un milligramme de morphine. On ne dépasse pas 80 centigrammes.

5° **La Codéine** n'est employée chez l'enfant que sous forme de sirop de codéine, qui contient quatre centigrammes d'alcaloïde par cuillerées à soupe. C'est le meilleur calmant de la toux, que l'on doit réserver chez le jeune enfant aux affections caractérisées par des phénomènes d'irritation sans encombrement pulmonaire, telles que : rhino-pharyngites, laryngites, trachéites. La dose normale est de 2 à 4 grammes par année, suivant les cas, sans dépasser 20 grammes.

6° **Les injections de chlorydrates de morphine** constituent, comme chez l'adulte, une médication d'urgence, destinée à agir fort et vite. C'est dire que les doses classiques d'un milligramme par année d'âge et seulement après

2 ans, sont souvent insuffisantes. On a parfois doublé ou triplé cette dose. Mais, c'est ici surtout qu'il faut insister sur l'importance de diluer et de fractionner le médicament. La solution au 100e n'est employée que chez le grand enfant. Pour le nourrisson, il faut se servir d'une solution au 1000e que l'on peut préparer extemporanément. La dilution peut être diminuée à mesure que l'enfant grandit. Cette précaution permet de prescrire en plusieurs doses un milligramme et demi ou même deux milligrammes par année d'âge.

Quant aux extraits totaux, nous préférons ne pas les employer par voie cutanée. L'enfant paraît, en effet, plus sensible aux alcaloïdes convulsivants de l'opium ; ceux-ci risqueraient de nuire à l'action de la morphine et rendraient le maniement de ces composés plus dangereux.

7° **Les chlorydrates de morphine ou d'opium total en ingestion** : Chez le nourrisson, il est commode d'employer le chlorydrate de morphine ou le pantopon en solution au 100e étendue. On réalise ainsi une médication de faible volume et plus facile à supporter que les sirops. Dans les spasmes de la glotte, le pylorospasme, la coqueluche, on peut donner de une à cinq gouttes par année d'âge, dans un peu d'eau.

8° **Le sirop de morphine** est souvent le médicament idéal chez l'enfant : l'alcaloïde est dilué, la dose est aisée à calculer, l'absorption est relativement lente. De plus, on y associe d'autres sirops actifs. Sachant que vingt grammes représentent un centigramme de morphine, on

peut, par exemple, prescrire à un enfant de 2 ans :

Sirop de morphine..... 10 gr.
Sirop simple.....q. s. p. 60 gr.

une cuillerée à café toutes les demi-heures jusqu'à ce que l'enfant dorme : ce qui fait un demi-milligramme de morphine par cuillerée à café.

Pour un enfant de 4 ans, on mettrait 20 gr. de sirop de morphine. Soit, dans un volume total de 60 gr. de sirop : 5 gr. de sirop de morphine par année d'âge.

On peut l'associer au sirop de belladone ou de chloral. Déjà, le Dr Lequellec (*Médecine Infantile*, mai 1925) recommandait de donner dans le croup, toutes les 3 h., alternativement une cuillerée à café de sirop de morphine et de chloral. Mais, on s'expose à des confusions de la part de la famille ; de plus, le sirop de chloral pur est parfois un peu irritant. Aussi, avons-nous ordonné, pour un enfant de 4 ans :

Sirop de morphine
Sirop de chloral } ââ 20 gr.
Sirop simple

une cuillerée à café toutes les deux heures jusqu'à effet. Ce qui représente, par cuillerée à café : un milligramme de morphine et dix centigrammes d'hydrate de chloral.

Par année d'âge on peut donc prescrire :

5 gr. de sirop de morphine.
5 gr. de sirop de chloral.

dans un volume total de 60 gr. de sirop.

9) **La papavérine** est un des alcaloïdes de l'opium qui mériterait d'être le plus courant chez l'enfant. Son action élective sur la fibre musculaire lisse en fait un des meilleurs antispasmodiques. C'est dire son utilité dans l'asthme, la coqueluche, le pylorospasme, où elle semble plus active que la morphine, qui agit sur la douleur. La papavérine est pratiquement dépourvue de toxicité, en ce sens que des doses assez élevées sont nécessaires pour atteindre l'effet narcotique ; la somnolence elle-même précède de loin les signes graves d'intoxication. Aussi, peut-on employer, chez l'enfant, les doses de un centigramme ou de un centigramme et demi de chlorydrate de papavérine par année d'âge, en ingestion ; il est préférable de commencer par le quart de cette dose. Quand l'injection est nécessaire, par exemple en cas de crise d'asthme, on s'en tient à un tiers ou un demi-centigramme par année d'âge.

Il est regrettable qu'on ne puisse se procurer du chlorydrate de papavérine chez les pharmaciens : en France, ce médicament, très utilisé à l'étranger, est resté à peu près ignoré du public médical. Il est à souhaiter que cette substance entre bientôt dans la pratique courante, où elle est destinée à rendre les plus grands services.

CHAPITRE II

—

INDICATIONS EN PARTICULIER

D'une façon générale, on peut reconnaître deux grandes indications des opiacés en thérapeutique infantile : c'est d'abord la douleur, quand elle est intense et qu'elle résiste aux calmants habituels ; ce sont ensuite les spasmes et les paroxysmes graves. Ces deux ordres de phénomènes jouent un rôle important dans beaucoup d'affections.

I. — Affections et syndromes douloureux

Les syndromes douloureux suraigus tels que les coliques hépatique ou néphrétique, les points de côté intenses comme celui de la perforation pleurale, peuvent s'observer chez l'enfant. Dans tous ces cas, où l'entourage réclame un soulagement immédiat et où les calmants habituels sont inefficaces, l'injection de morphine est la seule thérapeutique possible. On est souvent amené à l'utiliser pour calmer les cris qu'arrache au

petit malade la céphalée de certaines méningites aiguës ou tuberculeuses ; une dose insuffisante risquerait de provoquer des phénomènes d'excitation cérébrale ; aussi donnera-t-on, avec les précautions habituelles, deux milligrammes par année d'âge. Les trois observations de Lemarignier (deux méningites cérébro-spinales et une méningite tuberculeuse) sont démonstratives à cet égard.

Dans les affections générales, telles qu'une septicémie, ou une crise de rhumatisme violente, dans les fièvres éruptives, en particulier la scarlatine, le début est souvent marqué par des phénomènes d'agitation extrêmement intenses empêchant tout sommeil. L'opium agit alors infiniment mieux que les autres calmants ou la balnéation ; mais il est d'ordinaire inutile de faire appel aux injections de morphine, que Lemarignier a employées dans quelques observations ; habituellement, le mélange de sirop de chloral et de sirop de morphine que nous avons préconisé suffit à calmer le petit malade.

On peut également recourir à l'opium dans certaines formes de chorée, où l'agitation et l'insomnie constituent un facteur de gravité pronostique.

Enfin, nous pouvons rapprocher des syndromes douloureux, les quelques cas d'anxiété qu'on peut observer chez l'enfant et qui sont justiciables, comme chez l'adulte, d'un traitement laudanisé à petites doses.

II. — Les laryngites spasmodiques

Au cours des laryngites aiguës de l'enfance, l'inflammation de la muqueuse, l'œdème sous-jacent créent un spasme qui entretient les phénomènes inflammatoires. L'étroitesse du larynx explique que l'asphyxie soit fréquente et résiste aux antispasmodiques habituels. Les injections de morphine constituent la médication véritablement héroïque : en calmant la douleur, elles font disparaître le spasme et l'inflammation se résout rapidement.

1) Ainsi, certains cas de **laryngite striduleuse** sont particulièrement dramatiques et ne cèdent ni à l'application de compresses chaudes au-devant du cou, ni à l'administration d'une potion calmante à base de bromure et d'antipyrine. On pratique alors une injection de morphine (deux milligrammes par année d'âge) et tout rentre rapidement dans l'ordre.

2) De même, quelques **laryngites aiguës banales** s'accompagnent de dyspnée intense, avec tirage accentué, cornage et parfois accès de suffocation. Après avoir fait un ensemencement et injecté à tout hasard une forte dose de sérum antidiphtérique, le meilleur traitement est l'injection de morphine. Lemarignier rapporte 6 observations de laryngites banales guéries par cette thérapeutique. Si une seule injection a été parfois suffisante, il a fallu, dans d'autres cas, répéter ou même augmenter les doses. C'est ainsi qu'une petite fille de 6 ans et demi reçut 3 jours de suite deux tiers de

centigramme de morphine. Un enfant de 16 mois, traité par M. Ausset, présenta des accidents laryngés assez inquiétants pour indiquer le tubage ; mais l'injection d'un tiers de centigramme de morphine fit diminuer aussitôt la dyspnée et l'enfant guérit rapidement.

Dans tous ces cas, on peut retenir l'importance des doses employées : c'est qu'il fallait proportionner le remède à l'intensité des symptômes ; les quantités de morphine habituelles n'eussent probablement pas suffi à calmer les accidents.

3) Les **laryngites de la rougeole** sont, entre toutes, justiciables de la morphine. Il faut les classer suivant la date de leur apparition.

Les LARYNGITES PRÉCOCES, contemporaines du catarrhe, précèdent l'éruption. Elles ne constituent que l'exagération d'un symptôme normal de cette période. Quand des accidents dyspnéiques se produisent, il est indiqué de donner l'opium. C'est ainsi que nous rapportons l'observation d'un enfant de 4 ans qui présenta, deux jours avant l'éruption morbilleuse, une dyspnée laryngée assez intense, qui fut calmée par le sirop de morphine. Il est rare, en effet, que ces laryngites précoces soient assez dramatiques pour nécessiter l'emploi d'injections sous-cutanées de morphine.

Les LARYNGITES TARDIVES, qui surviennent plusieurs jours après la fin de l'éruption, représentent des complications assez rares mais toujours graves. Quelques-unes sont de nature diphtérique, c'est pourquoi il faut toujours, sans attendre le résultat de l'ensemencement, in-

jecter une forte dose de sérum. Les autres sont des laryngites avec ulcérations plus ou moins étendues du conduit laryngé ; aussi, le spasme est-il des plus marqués et les signes de dyspnée laryngée assez intenses pour nécessiter une intervention immédiate. Cependant, le tubage est la plupart du temps impossible : on ne peut vaincre le spasme et, si on insiste, on provoque le plus souvent une syncope mortelle. Nous avons observé 5 cas de morts sur 5 tentatives de tubage au cours de laryngites ulcéreuses. Si même on parvient à réussir le tubage, ces enfants sont particulièrement exposés à devenir des tubards, car le tube entretient et agrandit les ulcérations. Certains auteurs avaient préconisé la trachéotomie qui semble, en effet, plus logique. Mais, il ne faut pas oublier que la plupart de ces petits malades présentent des complications pulmonaires et que l'intervention risque de provoquer une bronchopneumonie rapidement fatale.

Au contraire, l'injection de morphine, en annihilant le spasme, donne aux ulcérations le temps de se cicatriser. Dans nos observations, la morphine a rapidement arrêté des dyspnées alarmantes. Dès la première injection, le tirage a diminué, la respiration est devenue plus calme. Il a fallu parfois renouveler le traitement. Nous avons employé des doses variant de un à deux milligrammes par année d'âge ; la solution était au 300e ou au 400e. Il est à noter que ces malades présentaient en même temps des lésions pulmonaires sérieuses ; dans tous ces cas, la trachéotomie n'eût même pas été possible.

Citons encore une laryngite tardive non diphtérique,

chez une enfant de 10 ans. Les signes n'étant pas immédiatement inquiétants, nous avons employé la morphine en ingestion et la dyspnée s'est bientôt arrêtée. La papavérine mériterait également d'être essayée.

En résumé, la morphine trouvera son utilité au cours de quelques laryngites banales. Mais, c'est surtout dans les laryngites tardives de la rougeole qu'elle devra être employée, soit isolée, soit associée aux interventions habituelles.

III. — Le croup

Depuis longtemps déjà, plusieurs auteurs ont insisté sur la part prépondérante du spasme dans la dyspnée mécanique du croup. Aussi, emploie-t-on, d'une façon courante, des médications antispasmodiques à base de bromure, antipyrine, valériane, concurremment avec le tubage ou la trachéotomie.

Cependant, quelques pédiatres, en raison de l'inefficacité de ces agents thérapeutiques, ont préconisé les injections de morphine pour lutter contre l'élément spasmodique. En particulier, M. Lesage et ses élèves les ont recommandées et Lemarignier, dans sa thèse, rapporte 41 observations de croups traités par la morphine. Cette méthode présenterait plusieurs avantages :

Le premier est d'éviter souvent le tubage. C'est ainsi que dans 28 croups, Lemarignier a pu s'abstenir 15 fois de le faire. De même, MM. Triboulet et Boyé ont pu se contenter de la morphine dans 10 cas sur 13 rapportés.

Un autre avantage est de rendre l'intubation plus facile en diminuant le spasme.

Enfin, si on emploie de nouveau la morphine quelques heures après le tubage, on peut parfois détuber précocement.

Pendant que le médicament évite les accidents spasmodiques, le sérum agit : l'affection est ainsi plus courte et plus bénigne.

Le mode d'emploi de la morphine varie suivant l'intensité des symptômes : si l'enfant tire depuis longtemps, on pratique à la fois l'injection et le tubage ; si le tirage est récent, on se contente de faire la morphine et d'attendre. Si alors le tirage diminue bientôt, on recommence l'injection ; si, au contraire, le tirage augmente ou reste stationnaire, on fait le tubage.

On conçoit l'intérêt qu'ont soulevé ces observations. On ne pouvait mettre en balance les difficultés du tubage, ses insuccès et ses accidents et la facilité des injections de morphine. Les doses employés ne pouvaient même paraître imprudentes, tant les petits malades avaient bien supporté la médication.

Cependant, cette pratique ne s'est généralisée ni dans les services hospitaliers, ni dans la clientèle de ville. Dans les pavillons de diphtérie, on continue à se servir des antispasmodiques anciens ; on ajoute, dans certains cas, une petite quantité de sirop de morphine. La seule habitude qu'aient répandu les travaux précédents, est d'injecter la morphine avant le détubage.

C'est, qu'en réalité, l'emploi systématique des injections de morphine dans le croup présente quelques inconvénients. Il faut noter, tout d'abord, que tous les auteurs n'ont pas obtenu des succès comparables à ceux

de M. Lesage et de son école. Des statistiques faites au pavillon de la diphtérie de l'hôpital des Enfants Malades ont montré que le nombre des tubages n'avait pas sensiblement diminué par l'application de cette méthode.

De plus, la morphine masque plus ou moins complètement les réactions. Comme le dit Lemarignier : « l'infirmière chargée de surveiller les enfants dans un pavillon de diphtérie ne pourra plus rester éloignée des malades qu'elle surveillait de loin, attentive seulement au bruit respiratoire et aux accès de suffocation, regardant de temps en temps si l'enfant n'est pas tombé de son berceau. Il faudra, au contraire, que l'infirmière reste auprès du petit malade, ou tout au moins s'en approche fréquemment, en ayant soin d'observer si, malgré le calme apparent de l'enfant, le tirage n'augmente pas peu à peu et si la cyanose ne progresse pas ; car chez l'enfant morphinisé on n'observe plus les accès de suffocation. C'est un enfant qui s'asphyxie sans grande manifestation extérieure et qui, abandonné à lui-même, aboutira à l'apnée, comme nous avons pu le constater une fois ».

La morphine est, de plus, contre-indiquée au cours des diphtéries malignes et des bronchopneumonies.

On comprend que, devant la nécessité d'instituer une surveillance avertie et continuelle après l'injection de morphine, devant l'inefficacité de ce traitement dans un certain nombre de cas, la majorité des pédiatres ne l'aient pas adoptée.

Il n'en reste pas moins que la méthode des injections

de morphine dans le croup est intéressante, soit dans des formes avec gros signes fonctionnels sans intoxication, soit surtout au cours du détubage.

IV. — **L'asthme**

Les opiacées ne peuvent constituer une thérapeutique de l'asthme infantile. L'étiologie en est d'ailleurs complexe, comme chez l'adulte. Parmi les traitements l'adrénaline, l'évatmine, l'actinothérapie, sont les plus utilisés actuellement.

Cependant, il ne faut pas oublier que certaines crises d'asthme sont particulièrement dramatiques et qu'il faut procurer au petit malade un soulagement immédiat. Dans ces cas, l'injection de morphine, qui avait déjà été employée par M. Comby, amène un résultat rapide. Il semble que la papavérine, en injection sous-cutanée, doive encore mieux répondre à cette indication : cette substance inhibe le spasme bronchique et rétablit l'équilibre vago-sympathique. L'expérience de cette thérapeutique est encore trop récente pour qu'on ait une opinion définitive à ce sujet, mais cette méthode mérite d'être expérimentée.

Enfin, dans certaines crises d'asthme particulièrement catarrhales, l'emploi de la poudre de Dover, grâce à son action calmante et expectorante, donne les meilleurs résultats.

V. — La coqueluche

Les propriétés calmantes de l'opium semblent trouver leur emploi dans la coqueluche. Aussi les a-t-on utilisées de tout temps. Trousseau écrit dans ses Cliniques : « Dans quelques circonstances, ayez recours aux préparations opiacées que vous associez à petites doses aux préparations atropiques. Dès que l'enfant vient de vomir et immédiatement avant de le faire manger, donnez lui une goutte ou même une demi-goutte de laudanum.» Bouchut recommande le sirop de morphine. Enfin, plus récemment, Triboulet et Boyé ont employé la morphine par voie sous-cutanée. Ils ont injecté quotidiennement un quart, un demi, et un centigramme ; après 3 jours de repos, les mêmes doses ont été refaites et ainsi de suite. Ces auteurs auraient atténué les quintes et abrégé la durée de l'affection. Mais la méthode a donné à M. Lesage des résultats très inconstants.

Il ne saurait être question de généraliser l'emploi de l'opium dans la coqueluche. La bénignité de la plupart des cas le rendent inutile. Il faudrait surveiller de près l'administration du remède ; on risquerait l'accoutumance dans une affection souvent longue. Les nombreux traitements proposés gardent donc leurs indications. Il est cependant des formes cliniques où l'on doit lutter d'une façon rapide et efficace contre certains symptômes. Ces hyper-coqueluches sont caractérisées, soit par le grand nombre et la violence des quintes, soit par l'importance des vomissements ; elles peuvent provoquer une dénutrition rapide, surtout grave chez le

nourrisson. Ce sont ces cas qui étaient, pour les auteurs classiques, justiciables de l'opium et qui le resteront. Quand les quintes sont subintrantes, ne laissent aucun repos au petit malade et empêchent toute alimentation, on peut être amené à faire une injection de morphine. Seule cette thérapeutique procure à l'enfant un soulagement et lui permet de s'alimenter.

En dépit de l'opinion de Triboulet et Boyé, il ne semble pas que les injections de morphine raccourcissent la maladie. Aussi, ne peut-on généraliser cette méthode qui doit être considérée comme un traitement d'exception. On reproche d'ailleurs à l'opium de modérer les sécrétions bronchiques, ce qui est néfaste dans la coqueluche. La poudre de Dover, grâce à l'action expectorante de l'ipéca, n'a pas cet inconvénient; elle a été préconisée par certains, en particulier, par MM. Ségard et Blechmann.

Enfin, Popper à Vienne, et, plus récemment, Baconnet, ont employé la papavérine. Nous l'avons expérimentée nous-même à l'hôpital Bretonneau. Le principal avantage de cette substance est de calmer les vomissements : nous y sommes arrivé à peu près constamment. Quant aux quintes, elles sont parfois raréfiées ; mais surtout elles deviennent moins pénibles : les secousses de toux sont moins nombreuses, les reprises disparaissent, la cyanose diminue. L'expectoration persiste, elle est même plus fluide et plus rapide. Car, la papavérine n'a pas les propriétés anexosmotiques de la morphine.

Il faut ajouter que ce médicament, pratiquement inoffensif et administré par la bouche, est des plus faciles à

manier. Nous avons employé la solution de Baconnet :

Chlorydrate de papavérine.		0,2 grammes
Eau chloroformée. . . .		20 —
Eau distillée.	q. s. p.	100 —

dans laquelle dix gouttes correspondent à un centigramme. On dilue la dose nécessaire dans une potion que l'on fait prendre dans la journée par cuillerées surtout après les quintes et avant les repas.

Nous n'avons pas eu l'occasion de nous servir de la papavérine en injection.

En résumé, si la papavérine n'abrège pas la durée de la coqueluche, elle n'en reste pas moins, grâce à son action sur les vomissements et l'intensité des quintes, un remède des plus utiles dans cette affection.

VI. — **Les opiacés en chirurgie infantile**

La crise appendiculaire constituait autrefois une des principales indications de l'opium. Craignant d'intervenir en pleine crise, les anciens chirurgiens cherchaient à calmer la douleur et à laisser refroidir l'affection. L'opium était employé au même titre que la glace, qui a du moins le mérite d'agir localement. On sait aujourd'hui que, chez l'enfant, les plus graves lésions appendiculaires évoluent silencieusement. L'opium ne ferait qu'accentuer ce calme trompeur. Aussi est-il proscrit de la plupart des services de chirurgie infantile.

Il est, cependant, des cas où les opiacés peuvent être d'une grande utilité. Certains auteurs ont préconisé

la morphine pour préparer et faciliter l'anesthésie chloroformique. Associée à la scopolamine, elle permet d'éviter la période d'agitation, d'obtenir une anesthésie aussi rapide et aussi courte que possible. Mais, il faut noter que, d'une part, l'enfant supporte bien l'anesthésie et que, d'autre part, on emploie actuellement surtout l'éther.

Ce sont les interventions de chirurgie osseuse ou orthopédique qui représentent les véritables indications de l'opium. On conçoit l'intensité de la douleur post-opératoire après les ostéosynthèses, les réductions de luxations congénitales, les redressements de pieds bots. Les souffrances des petits opérés contribuent à augmenter la fièvre et peuvent troubler le sommeil de toute une salle d'hôpital. La morphine est alors le remède véritablement héroïque. On peut l'employer soit en injection, à la dose de un ou deux milligrammes par année d'âge, soit en sirop associé au sirop de chloral ; ce mélange agit d'ordinaire suffisamment.

VII. — **Les affections digestives de l'enfant et du nourrisson**

L'opium, que les classiques employaient couramment dans les troubles digestifs de l'enfance, n'est presque plus utilisé actuellement. Si son rôle antispasmodique a été récemment préconisé dans le croup ou la coqueluche, il est à peu près tombé en désuétude dans les affections gastro-intestinales. Il est pourtant utile dans un grand nombre de cas.

Les opiacés exercent une triple action sur le tube digestif :

— parésie des contractions intestinales,

— diminution des sécrétions,

— sédation des phénomènes douloureux, exercée, soit directement sur les centres quand le médicament est employé par voie sous cutanée, soit, par l'intermédiaire des fibres nerveuses centripètes quand il est ingéré.

Or, la douleur entraîne l'hypersécrétion et l'hyperpéristaltisme, qui eux-mêmes entretiennent les coliques. Ces phénomènes d'irritation intestinale apparaissent soit d'emblée, soit après une infection ou une intoxication qu'ils compliquent et prolongent. L'opium calme précisément les trois symptômes ; c'est dire la fréquence de ses indications dans les affections digestives de l'enfant.

1) **Les diarrhées avec hyperpéristaltisme du nourrisson** (Ribadeau-Dumas). -

Dans ces formes que l'on observe chez certains nourrissons, sans doute prédisposés, l'élément infectieux ou toxique est secondaire ; par contre, les phénomènes d'irritation intestinale dominent le tableau clinique. Chaque prise d'aliments est suivie aussitôt de coliques violentes et d'une selle où les aliments ne sont pas digérés ; il peut s'y ajouter des vomissements. Malgré la diète hydrique, les symptômes persistent. Les changements de lait, l'emploi des désinfectants intestinaux n'arrêtent pas la diarrhée.

L'opium, au contraire, calme rapidement les troubles. On peut employer soit l'élixir parégorique, administré par gouttes avant chaque repas, soit la morphine ou le Pantopon en ingestion, comme l'a fait M. Ribadeau-Dumas (observation XVIII).

2) **La diarrhée commune de l'enfant nourri au sein** (Marfan).

On se contente souvent de régler l'horaire des tétées, de les compléter s'il y a lieu, de modifier le régime alimentaire ou le genre de vie de la nourrice. Ces diarrhées ne sont jamais graves.

Dans certains cas, l'irritation intestinale joue la encore un rôle dans la symptomatologie. Il est alors utile de prescrire, comme le recommande le professeur Marfan, une petite quantité de sirop diacode (5 grammes par 24 heures et par année d'âge), associé à l'eau de chaux.

3) **Diarrhées communes des nourrissons au lait de vache** (Marfan).

Contrairement aux précédentes, ces formes peuvent rapidement s'aggraver si l'on n'y prend garde. Il faut d'emblée instituer une diète hydrique de 24 ou 36 heures. C'est au moment de la reprise alimentaire que l'irritation intestinale peut être heureusement combattue par l'opium. On emploie, avec un désinfectant léger comme le benzonaphtol ou l'acétyl-tanin, soit le sirop diacode (Marfan), soit un lavement faiblement laudanisé (G. Blechmann).

4) **Diarrhées graves** (entérites cholériformes).

Elles s'observent chez les nourrissons au biberon, surtout pendant les chaleurs et sont d'un pronostic toujours grave.

L'opium ne doit être employé que prudemment et tardivement. En effet, le rein est toujours plus ou moins touché ; il y a oligurie ou même anurie; l'azotémie serait fréquente (Nobécourt). De plus, la prostration et l'algidité contrindiquent les opiacés. On utilise, pendant la diète hydrique, les diverses médications toni-cardiaques et stimulantes : bains sinapisés, huile éthérocamphrée, injections de sérum glucosé ou de sérum salé associé au citrate de caféine (Marfan).

La reprise alimentaire est particulièrement délicate ; le babeurre est l'aliment le mieux toléré. C'est alors que l'opium peut rendre des services : il calme les phénomènes d'irritation, fait tolérer les aliments et évite les rechutes. On emploie soit le sirop de morphine (Borde), soit le laudanum (Ausset) ; le lavement laudanisé est, là encore, très pratiqué.

5) **Les entérocolites dysentériformes.**

S'observent surtout après un an. Les dysenteries vraies, reconnues par les examens de laboratoire, sont relativement rares chez l'enfant. L'usage classique des purgatifs doit être limité car ceux-ci, employés à hautes doses ou prolongés, risquent d'augmenter le ténesme et les épreintes et d'altérer l'état général. Ils accentuent l'irritation intestinale. L'opium, au contraire, comme

l'avaient remarqué les anciens auteurs, agit électivement sur ces phénomènes. En l'employant à petites doses répétées et après les phases douloureuses, on n'entrave pas l'évacuation des toxines que facilitent les désinfectants intestinaux. Les sirops de morphine ou de Pantopon ont été utilisés. Le lavement laudanisé paraît ici le véhicule le plus logique ; il permet souvent d'éviter l'injection de morphine.

6) **Le spasme pylorique du nourrisson.**

Est, en général, amélioré par la belladone, qui en reste la médication principale. Il est cependant des cas où la belladone n'agit pas : il faut alors s'adresser à l'opium. Le laudanum a donné autrefois quelques succès. Il semble que le moyen le plus commode soit de faire prendre par gouttes la morphine ou le Pantopon, qu'on étend dans une petite quantité d'eau : le nourrisson supporte facilement ce faible volume de liquide. Des auteurs étrangers ont obtenu des succès avec la papavérine en injections sous-cutanées. Quant à la spasmalgine, composée d'atropine, de Pantopon et de papavérine, elle est peu pratique chez le nourrisson qui résiste inégalement à ces différentes substances.

En résumé, le spasme pylorique du nourrisson reste justiciable de la belladone ; si celle-ci échoue, on peut y associer ou y substituer une préparation opiacée.

VIII. — Les affections respiratoires

L'opium exerce une action calmante sur la toux, mais son emploi doit répondre à des indications plus précises encore chez l'enfant que chez l'adulte.

Il faut distinguer la toux utile, qui dégage les bronchioles et les alvéoles pulmonaires, de la toux d'irritation : celle-ci fatigue le petit malade, l'empêche de dormir et accentue l'état congestif des voies respiratoires. Il faut noter, en outre, que l'enfant ne cherche pas à réfréner une toux inutile comme le ferait un adulte.

Aussi, doit-on la respecter quand elle est efficace. Les congestions pulmonaires ou pneumonies à la période de ramollissement, les bronchopneumonies indiquent l'emploi des expectorants, en particulier de l'ipéca. Dans certains cas, cependant, la toux, quoique utile, est trop fréquente et trop fatigante pour le résultat obtenu ; l'enfant l'utilise moins bien que l'adulte et n'en profite pas pour détacher les mucosités profondes. C'est alors que la poudre de Dover, grâce à sa double action calmante et expectorante, représente le meilleur agent thérapeutique.

Par contre, la toux doit être jugulée si elle n'est qu'un symptôme nosologique sans utilité : les rhino-pharyngites, les laryngites, les trachéites, les congestions pulmonaires ou pneumonies au début sont justiciables d'une thérapeutique calmante à base d'opium. On emploie dans ces cas le sirop de codéine qu'on peut associer dans une potion soit à des stimulants diffusibles comme l'acétate d'ammoniaque, soit à des expectorants

comme le sirop de Désessartz. Il faut noter à ce propos qu'il y a intérêt à ne pas prolonger l'emploi des préparations à base d'ipéca ; on risquerait de provoquer des troubles digestifs.

En résumé, la médication béchique à base d'opium trouve chez l'enfant de nombreuses indications. Il suffit de l'éviter quand la toux est un symptôme utile

Pour nous *résumer*, nous avions été frappé du contraste entre l'opinion des classiques tels que Trousseau ou Parrot, et celle de certains auteurs plus récents comme M. Lesage et ses élèves. Pour les premiers, l'enfant et surtout le nourrisson présenteraient vis-à-vis des opiacés une susceptibilité toute spéciale et ne pourraient supporter que de très petites doses d'opium. Pour les autres, au contraire, la tolérance à l'égard des opiacés serait plus grande chez l'enfant que chez l'adulte.

En réalité, en nous rapportant à l'opinion de certains pédiatres modernes et aux essais que nous avons pratiqués, il semble que ces deux théories soient excessives. La tolérance à l'égard d'un médicament tel que l'opium varie suivant plusieurs facteurs. C'est d'abord, dans une certaine mesure, la nature du produit : l'enfant semble mieux supporter les formes simples comme les alcaloïdes isolés, que les formules complexes. C'est surtout l'intensité des symptômes à laquelle il faut proportionner la dose du remède : l'on peut employer des quantités élevées de morphine pour combattre des signes intenses et alarmants.

Par contre, il ne faut pas oublier que l'enfant, s'il n'est pas plus facilement intoxiqué que l'adulte par les opiacés, semble plus rapidement sensible à leur action. Ce fait s'explique sans doute par le poids et la vascularité du cerveau, plus importants proportionnellement chez lui que chez l'adulte. Aussi, faut-il retenir de l'opinion des classiques l'enseignement de donner l'opium à doses fractionnées et en solution diluée. Ces précautions permettront d'interrompre l'administration du médicament dès que l'effet cherché sera obtenu. Ainsi, rien n'empêchera de reconnaître aux opiacés de nombreuses indications en thérapeutique infantile et de faire profiter l'enfance des bienfaits d'une médication à laquelle, comme le remarquait Ch. West, il n'est point de remplaçant.

OBSERVATIONS

Obs. I. — (Personnelle) *Laryngite précoce de la rougeole.*

S... U... 4 ans. Depuis deux jours, l'enfant présentait un malaise général avec fièvre.

Nous sommes appelé pour des accidents de suffocation. Dyspnée intense à type laryngé. Catarrhe oculo-nasal, Köplick déjà net. Nous faisons 20 cc. de sérum de Roux, mettons des compresses chaudes au devant du cou et donnons la potion :

Sirop de morphine
— de chloral } ââ 20 gr.
— simple

A prendre par cuillerées à café toutes les heures.

Chaque cuillerée contient : dix centigrammes d'hydrate de chloral et un milligramme de morphine.

Dès la 2e cuillerée : amélioration. A la 3e, l'enfant s'endort.

Le lendemain, légère reprise : on redonne 3 cuillerées à café. Puis, on maintient 2 cuillerées par jour.

Le 3e jour : éruption. Guérison.

Obs. II. — (Personnelle) *Laryngite tardive de la rougeole.*

J... G... 10 ans.

Fin de l'éruption. Depuis quelques heures, dyspnée laryngée assez marquée. La voix et la toux sont complètement

éteintes. Pas d'accès de suffocation nets, mais dyspnée continue. Température remontée à 38°3, avec léger délire. Pas de signes pulmonaires. Ensemencement négatif. Injection cependant de 30 cc, de sérum de Roux. Nous prescrivons une potion :

Chlorydrate de morphine	trois centigr.
Sirop simple	80 gr.
Eau distillée	q. s. p. 150 cc.

A prendre par cuillerées à soupe toutes les deux heures (chacune contient trois miligrammes de morphine).

Dès la 3e heure, l'enfant se calme et s'endort. On continue la morphine en espaçant peu à peu les prises. Guérison.

***

Les huit observations qui suivent concernent des laryngites tardives de la rougeole traitées par des injections de morphine. Elles ont été recueillies dans le service temporaire de rougeole de la Salpêtrière, assuré par M. le docteur Léchelle.

Obs. III. — C... J... 4 ans 1/2, entre le 10 mars 1927. Début de l'éruption. Prélèvement : bacilles courts. On fait en 3 jours 200 cc. de sérum de Roux. D'emblée, signes laryngés accentués : compresses chaudes sur le cou ; ils s'amendent en partie.

Le 12, polypnée et début d'un foyer de bronchopneumonie à gauche.

Le 14, aux signes de laryngite : voix presque éteinte, toux rauque, s'ajoute une dyspnée inspiratoire avec accès de suffocation. On fait 1/4 de centigramme de morphine étendu au 300e. La dyspnée se calme. Reprise et même traitement le lendemain et le surlendemain. Le foyer pulmonaire se

résout et les signes laryngés disparaissent progressivement.

Le 23, évacuation pour oreillons.

Obs. IV. — C... Y... 2 ans 1/2, entre le 2 avril 1928, jour d'apparition de l'éruption, 2 prélèvements négatifs. On fait cependant 100 cc. de sérum de Roux.

Le 4, la fièvre qui tombait, remonte en oscillant. Apparition d'un foyer de broncho-pneumonie à droite.

Le 9. broncho bilatérale.

Malgré un traitement très complet, l'état général est de plus en plus mauvais.

Le 17, apparition de dyspnée laryngée. On fait 1/8 de chlorydrate de morphine dilué au 400e ; les signes se calment.

Le 18, récidive calmée par 1/2 centigramme au 300.

A noter que la morphine a été bien supportée, malgré l'intoxication générale et les signes pulmonaires.

Mort le 20, causée par la broncho-pneumonie.

Obs. V. — L... R .. 7 ans 1/2, entre le 11 mars 1928, au 3e jour de l'éruption. Prélèvement négatif. Le lendemain, dyspnée laryngée intense. On fait 100 cc. de sérum de Roux et 1/4 de centigramme de morphine étendu au 300e. Les accidents s'amendent rapidement. Guérison.

Obs. VI. — J... R... 2 ans. Entre le 15 avril 1927 : éruption généralisée, impétigo étendu, muguet, laryngite et foyer base droite.

Prélèvement négatif. On fait 100 cc. de sérum de Roux à titre préventif.

Le 19, otite droite. Le 21, dyspnée laryngée avec tirage intense. On fait 1/5 de centigramme de morphine *non dilué*.

L'enfant meurt dans la journée après un coma progressif.

La respiration était devenue de plus en plus lente, mais pas de myosis.

L'état général et les signes pulmonaires suffisent à expliquer la mort. A noter cependant que, dans ce cas, nous avions employé la solution normale au 100e.

Obs. VII. — M... R... 17 mois, entre le 22 février 1927. Eruption généralisée confluente ; foyer de broncho-pneumonie à gauche. Prélèvement négatif. On fait cependant 200 cc. de sérum de Roux les deux premiers jours à cause de la gravité du cas.

Le 25, 2e foyer à droite.

Le 1er mars, laryngite avec dyspnée. On refait un prélèvement encore négatif, on injecte 200 cc. de sérum. En même temps, 1/4 de centigr. de morphine dans 5 cc. d'eau. Rapide amélioration des signes laryngés. L'enfant s'endort. Le lendemain, légère reprise. On fait de nouveau 1/4 de morphine. Guérison de la laryngite.

Les signes pulmonaires persistent et l'enfant finit par mourir le 14 mars.

Obs. VIII. — D... H... 2 ans 1/2, entre le 24 mars 1927. Eruption au début, foyer pulmonaire bilatéral. Prélèvement : bacilles courts et moyens. On fait en 4 jours : 400 cc. de sérum de Roux.

Le 26, grosse hémorragie intestinale.

Les foyers pulmonaires évoluent, d'autres apparaissent.

Etat général médiocre. Après 3 prélèvements positifs, le 4e est négatif le 18 avril.

Le 21, dyspnée laryngée avec tirage. Prélèvement négatif. On recommence le sérum (500 cc. 4 jours). En même temps, on fait 3 fois dans la journée 1/8 de centigr. de morphine dans 3 cc. d'eau. Dès la 1re injection, les signes laryngés se calment. On recommence le lendemain.

L'enfant sort guérie le 24 mai.

Obs. IX. — R... Y... 3 ans 1/2, 3e jour de l'éruption. Angine suspecte.

Le lendemain, signes de dyspnée laryngée. Le prélèvement fait à l'entrée étant positif, on injecte 100 cc. de sérum de Roux. Cependant, la dyspnée s'accentue, des accès de suffocation apparaissent. On fait 1/2 centigr. de morphine au 200e. Le soir, la dyspnée devenant continue, on pratique le tubage. En même temps, on fait prendre à l'enfant par cuillerées à café du sirop de codéine. L'enfant s'endort.

Le lendemain, bon état : sirop de codéine et 100 cc. de sérum.

Le surlendemain, avant d'enlever le tube, on fait 1/3 de centigrammes de morphine, en solution étendue au 300e. On injecte encore les 2 jours suivants 100 cc. de sérum de Roux. Les signes laryngés ne sont plus réapparus. Cinq jours plus tard, double congestion pulmonaire. Guérison.

Obs. X. — J... A... 3 ans 1/2. A l'entrée, le 2 mars 1927 : éruption très discrète, stomatite intense, broncho-pneumonie double. Prélèvement négatif On fait 100 cc. de sérum de Roux. Très mauvais état général.

5 mars : Coryza unilatéral. Prélèvement nez et gorge positif : Lœffler courts et moyens. On fait en 5 jours 500 cc. de sérum.

7 mars : dyspnée laryngée avec tirage. On injecte 2 fois de suite 1/5 de centigramme de morphine dilué dans 3 cc. d'eau. Grosse amélioration de la dyspnée.

Mais les foyers pulmonaires persistent et l'enfant meurt le 11 mars.

*
* *

Les trois observations ci-jointes, prises dans le service de M. le docteur Ribadeau-Dumas, sont des coqueluches graves, apparues chez le nourrisson et traitées par la morphine en ingestion.

Obs. XI. — T... A..., née le 17 mai 1927. Poids de naissance : 3330. Entre le 9 juin 1927, pesant 3440. Nourrie au sein. Début de coqueluche. On donne antipyrine et bromure, puis une goutte de morphine. Mais l'amaigrissement continue, les quintes sont de plus en plus fortes. Le 17 juin : 3320 grammes. Le 21 : 3210.

Hypercoqueluche avec spasme de la glotte. On donne alors dans une potion : 4 gouttes d'atropine et 1 de morphine : effet net et rapide. Les quintes sont moins fortes, la cyanose diminue, le spasme de la glotte disparaît. Reprise progressive du poids, 27 juin : 3410, 7 juillet : 3800.

Obs. XII. — R... T..., née le 5 février 1928. Entre le 27 mars pour coqueluche. Poids : 2700. Tousse depuis 15 jours. Quintes intenses et prolongées avec forte cyanose. Vomissements ; ces signes augmentent dans le service. La croissance se ralentit. On donne la morphine : 2 gouttes le 6 avril, 3 le 10, 4 à partir du 12. Les vomissements diminuent et s'arrêtent rapidement. Les quintes sont moins fortes, la cyanose moins nette. Sort de 1er mai, pesant 3550.

Obs. XIII. — P... P..., né le 16 novembre 1927, poids 3130. A fait un premier séjour dans le service du 27 février au 15 avril 1928 pour broncho-pneumonie.

Rentre le 21 avril pour coqueluche. Quintes violentes, 30 par 24 heures. Vomissements fréquents. Diarrhée. On donne du sulfate d'atropine, en commençant par deux gouttes, jusqu'à huit. La chute de poids continue. A partir du 1er mai, on donne 3 gouttes de morphine. Aussitôt, cessation des vomissements et reprise rapide du poids. Mais, le 6 mai, l'enfant meurt de syncope au cours d'une quinte.

***

Les quatre suivantes ont trait à l'emploi de la papavérine en ingestion dans la coqueluche. La solution utilisée est celle que nous avons signalée plus haut et dans laquelle 10 gouttes correspondent à un centigramme.

Les trois premières viennent du service de M. le Dr Grenet, la 4e de celui de M. le Dr Guillemot.

Obs. XIV. — V... D..., 6 ans 1/2. Est dans le pavillon de coqueluche depuis le 29 mai 1928. Le 10 juin, présente 12 quintes par jour, violentes et des vomissements fréquents. On donne la papavérine, en commençant par 15 gouttes et en allant jusqu'à 65.

Dès le 2e jour, cessation des vomissements. Les quintes sont moins fortes, les reprises disparaissent. La cyanose diminue.

Obs. XV. — V... G..., 8 ans. Entre le 10 juin 1928. Coqueluche avec 12 à 16 quintes très violentes. Vomissements abondants. Congestion des deux bases et cyanose intense. Antécédents tuberculeux.

On donne 20 gouttes de papavérine le 12. On augmente progressivement. Dès le lendemain, arrêt des vomissements. Mais, les quintes sont aussi fortes et augmentent de nombre. Le 15, narcotisme léger. On cesse la papavérine.

On la reprend le 20, à doses progressives. Quintes moins violentes. Plus de cyanose.

Obs. XVI. — V... R... 2 mois. Entre le 16 juin 1928. Coqueluche avec 9 à 10 quintes assez violentes. Pas de vomissements. On donne 4 gouttes de papavérine, puis 5

le 19 juin. Les quintes deviennent insignifiantes, sans reprise. L'expectoration persiste. Pas de somnolence. Pas d'amaigrissement.

Obs. XVII. — H... B..., 1 mois. Entre le 8 juin 1928. Coqueluche avec 12 quintes fortes, sans vomissements. On donne 5 gouttes de la solution. Les quintes sont nettement moins violentes, les reprises disparaissent. Guérison dès le 20 juin. Pas d'amaigrissement.

Obs. XVIII. — (Service de M. le Dr Ribadeau-Dumas). *Hyperpéristaltisme du nourrisson.*

L... R..., née le 5 juin 1924, poids 3100. Entre le 21 juillet, pesant 3900. Vient du Vésinet ; nourrie au sein.

Depuis le 15 juillet, vomissements et diarrhée verdâtre aussitôt après la tétée. Croyant à l'hypo-alimentation, on complète chaque tétée par 30 gr. de lait stérilisé. Les symptômes augmentent. Le 19, on met l'enfant à la diète hydrique ; pas d'amélioration. A l'entrée, lientérie avec contractions de la région épigastrique et ondulations péristaltiques fréquentes. On remet l'enfant au sein, on complète d'un peu d'eau de riz. On donne 3 gouttes de Pantopon. 2 vomissements encore le jour de l'entrée. Arrêt de la diarrhée. L'enfant sort le 4 août, pesant 4330.

Obs. XIX. — (Personnelle). *Spasme du pylore.*

D... C..., 2 mois 21 jours. L'enfant présente depuis un mois des vomissements alimentaires plus ou moins abondants et survenant en moyenne une heure après la tétée.

La croissance est irrégulière. De 3500 à la naissance, le poids est passé à 5280 ; soit, une augmentation d'à peine 22 gr. par jour.

Alimentation au sein, bien réglée. Mère bien portante et

bonne nourrice. Selles normales. Pas de signes d'hérédo-syphilis.

Le traitement par la belladone, essayé pendant 15 jours, n'a rien donné. Nous prescrivons alors, par jour, une goutte de Pantopon. Celle-ci fut étendue dans 17 gouttes d'eau distillée, de façon à donner 3 gouttes du mélange avant chaque tétée. Dès le 2e jour, diminution, puis cessation des vomissements.

Obs. XX. — (Personnelle) *Entérite dysentériforme.*

J... S..., 3 ans. Le 30 août 1927, l'enfant, légèrement souffrante depuis 3 ou 4 jours, est prise brusquement de coliques intenses. Selles très fréquentes. Matières liquides, verdâtres, contenant du sang. Quelques vomissements.

Régime : bouillon de légumes et eau de riz. Le soir, bouillie légère. Compresses chaudes laudanisées sur l'abdomen. Deux injections de morphine dans la journée : 1/4 de cgr. dans 3 cc. d'eau. Amélioration immédiate : coliques diminuent, selles plus rares. Le lendemain, une injection de morphine. Compresses laudanisées. Réalimentation progressive. A partir du 3e jour : 2 gr. de sulfate de soude.

Guérison le 10 septembre.

Obs. XXI. — (Personnelle). *Reprise alimentaire.*

K... S..., 4 mois. Nourrie au biberon. Mal réglée. Le 21 mars 1928, depuis 3 jours, diarrhée verte, vomissements. Erythème du siège. Diète à l'eau de riz. Salicaire Dausse Réglage des repas.

22 mars : on donne 3 gouttes de laudanum et on reprend l'alimentation, en mettant 1 cuillerée à soupe de lait, puis 2, puis 3 par biberon d'eau. Le 3e jour, alimentation normale. On cesse le laudanum au 5e jour. Pas de rechute. Perte seulement de 100 gr. de poids les deux premiers jours.

CONCLUSIONS

I. — La tolérance de l'enfant vis-à-vis des opiacés a été diversement interprétée : pour les classiques, tels que Trousseau et Parrot, l'enfant présenterait, à leur égard, une susceptibilité toute spéciale ; pour certains auteurs récents, il serait, au contraire, particulièrement résistant à leur action.

II. — De ces contradictions, il résulte que les praticiens continuent à éviter l'opium chez les enfants, ou, tout au moins, chez les nourrissons. Ils privent leurs petits malades d'une médication qu'aucune autre ne saurait remplacer.

III. — En réalité, si l'on peut admettre que l'enfant présente une assez grande résistance à l'intoxication opiacée, il n'en est pas moins vrai qu'il est rapidement influencé par l'action de l'opium.

IV. — Cette double notion, paradoxale en apparence, s'explique par le fait que l'enfant possède un appareil éliminateur et antitoxique particulièrement efficace.

Cependant, le système nerveux encéphalique, sur lequel agit électivement l'opium, est chez lui proportionnellement plus important et plus vascularisé que chez l'adulte.

V. — Aussi, toutes les fois que l'on emploiera une préparation opiacée chez un enfant, faudra-t-il avoir soin de la diluer largement et de la fractionner en plusieurs prises. Ces précautions permettront d'obtenir l'effet désiré avec la dose minima de substance médicamenteuse.

VI. — On peut employer presque tous les dérivés de l'opium, Toutefois, l'enfant semble supporter relativement mieux les alcaloïdes isolés. Ainsi, la morphine peut être donnée à doses proportionnellement plus élevée que le laudanum.

VII. — De plus, il faut savoir que la tolérance est parallèle à l'intensité des symptômes : des doses considérables de morphine ont pu être injectées sans inconvénient dans des affections particulièrement douloureuses et spasmodiques, comme les laryngites aiguës. Elles eussent été inutiles et dangereuses en d'autres circonstances.

VIII. — Ces réserves faites, il est des cas où aucun médicament ne rend les mêmes services que l'opium.

IX. — Il faut l'employer dans les douleurs qui résistent aux calmants habituels : les points de côté in-

tenses, les coliques viscérales, les souffrances de certaines méningites.

X. — Les spasmes et les paroxysmes graves constituent des indications essentielles : les sténoses aiguës de certaines laryngites, en particulier dans la rougeole, sont rapidement améliorées par la morphine. Dans le croup, celle-ci présente également des avantages : elle permet d'éviter le tubage dans les formes où le spasme est prépondérant ; elle facilite le détubage. Mais, il ne faut pas en généraliser l'emploi, car elle masque les réactions et oblige à une surveillance rigoureuse.

XI. — L'opium peut s'employer dans l'asthme infantile, soit sous forme de poudre de Dover, soit sous forme d'injections de morphine si la crise est violente.

XII. — Certains cas de coqueluche, que rendent graves l'intensité des quintes et l'importance des vomissements, sont justiciables de l'opium. Parmi les nombreuses préparations opiacées qui ont été préconisées, il semble que la papavérine doive rester : elle est inoffensive et on l'administre par la bouche.

XIII. — De même, l'opium est utilement employé pour atténuer la douleur post-opératoire en chirurgie osseuse ou orthopédique ; pour arrêter la toux quand elle est inutile ou la modérer quand elle est inefficace.

XIV. — Certains spasmes pyloriques du nourrisson résistent à la belladone. Il est alors indiqué d'employer l'opium, soit isolé, soit associé à une préparation belladonée.

XV. — Avec les anciens auteurs, il faut reconnaître à l'opium de nombreuses indications dans les affections digestives de l'enfant et du nourrisson. il agit électivement sur les phénomènes d'irritation intestinale. C'est ainsi qu'il est utile pour calmer certaines diarrhées d'enfants nourris au sein, pour réduire la durée de la diète hydrique dans les diarrhées communes de l'enfant nourri au lait de vache. Employé prudemment et tardivement, il facilite la reprise alimentaire dans les diarrhées graves. Enfin, les entérocolites dysentériformes constituent des indications importantes de l'emploi des opiacés.

Vu, *le Doyen*,
H. ROGER.

Vu, *le Président de la thèse*
CARNOT.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLÉTY

BIBLIOGRAPHIE

Archives de médecine des enfants. — Collection complète.

Ausset. — Communication au Congrès de Lille, 1899.

Ausset. — *Pédiatrie Pratique*, mai 1908.

Baconnet. — La papavérine (*Thèse de Paris*, 1927).

Cl. Bernard. — Leçons sur les effets des substances toxiques et médicamenteuses, 1857.

Paul Bert. — Leçons sur la physiologie comparée de la respiration, 1870.

Blechmann (G.). — Les opiacés en thérapeutique infantile in Porak : *Les Stupéfiants*, Paris 1927, p. 189.

Blechmann (G.). — *L'Hôpital*, avril 1927 (p. 267).

Blechmann (G.). — *Nourrissons Enfants*, Paris 1927.

Borde. — *Journal de médecine de Bordeaux*, 1899.

Bosc. — Les intoxications médicamenteuses chez l'enfant (*Thèse de Paris*, 1904).

Bouchut. — Recherches thérapeutiques sur les substances et les alcaloïdes tirés de l'opium (*Bulletin de thérapeutique*, 1872, t. XXXII).

Bouchut. — *Traité des maladies des nouveau-nés.*

Brothers. — *Archivs of Pediatry*, février 1895.

Calvet. — *Thèse de Paris*, 1876

Carles et Dupérié. — *Gazette des sciences médicales de Bordeaux*, avril 1910.

Cevidalli. — Sur les fonctions des capsules surrénales pendant la vie fœtale (*Archives italiennes de biologie*, 1911).

A. Chauffard, G. Laroche, A. Grigault. — La teneur en cholestérine des surrénales aux différents stades de la vie fœtale (*C. R. Société de biologie*, janvier 1918).

Comby. — *Formulaire thérapeutique et prophylaxie des maladies des enfants* (Paris, 1894).

Comby. — La morphine chez l'enfant (*Archives de médecine des enfants*, juin 1909).

Comby. — *Traité des maladies de l'enfance* (6e édition, 1920).

Crips — Le narcotisme chez l'enfant (*The Practitioner*, 1883).

Debove et Achard. — *Manuel de thérapeutique médicale* (Paris, 1902).

Debove, Pouchet et Sallard. — *Aide-mémoire de thérapeutique* (2e édition, Paris, 1910).

Dutilleul et Bonn. — *Journal de médecine de Paris*, janvier 1911.

D'Espine et Picot. — *Manuel pratique des maladies de l'enfance* (Paris, 1889).

Grancher, Comby et Marfan. — *Traité des maladies de l'enfance* (Paris, 1897).

Gubler. — *Commentaires de thérapeutique du Codex Medicamentorius* (Paris, 1874).

Guédon. — *Thèse de Paris*, 1920).

Henoch. — Leçons cliniques sur les maladies des enfants (Berlin, 1881).

Hermann. — *Biochemische Zeitschrift*, 1912, n° 39.

Hutinel. — *Les maladies des enfants* (Paris, 1909).

Katzenstein. — *Münchner medizinische Wochenschrift*, 1902, n° 44.

Kobert. — *Lehrbuch der Intoxicationen* (Stuttgart, 1906).

J. P. Langlois et Rehns. — *C. R. Soc. biologie*, 1899, p. 146.

J. P. Langlois et G. Desbouis. — *Journal de physiologie et de pathologie générale*, mars 1907, n° 2.

LEMARIGNIER. — De l'emploi de la morphine en thérapeutique infantile (*Thèse Paris*, 1908).

LE QUELLEC. — *La médecine infantile*, mai 1925.

LESAGE et CLÉRET. — *Tribune médicale*, 11 avril 1908.

LESAGE et CLÉRET. — *Archives générales de médecine*. Mai 1908.

E. LESNÉ et L. BINET. — *Bulletin général de thérapeutique*. Décembre 1919.

E. LESNÉ et L. BINET. — *Bulletin de pédiatrie*. 21 octobre 1919.

MANQUAT. — *Traité élémentaire de thérapeutique*, matière médicale et pharmacologie (Paris, 1892).

MARFAN — *Leçons sur la diphtérie*

NOBÉCOURT et MAILLET. — *La Thérapeutique du nourrisson en clientèle* (Paris, 1927).

PARROT. — *Cliniques des nouveau-nés* (Paris, 1867).

PÉCHOLIER. — *Montpellier medical*. Novembre et décembre 1879, janvier et février 1880.

PONTICACCIA. — *Pediatra*. Février 1910.

PORAK. — *Les stupéfiants* (Paris, 1927).

RAVENNA. — *Archives de médecine des enfants*, avril 1913.

REVUE DES SCIENCES MÉDICALES. — 1879 à 1900.

RIBADEAU-DUMAS. — *in Traité de Pathologie Médicale et de Thérapeutique appliquée* (Paris, 1920).

H. ROGER. — Action du foie sur les poisons. *Thèse de Paris*, 1887).

SARGNON, BARLATIER et MASTIER. — *Province médicale* 1908, n° 40

SHEFFIELD. — *Diseases of Children* 1921.

J. SIMON. — Conférences thérapeutiques et cliniques sur les maladies des enfants (Paris, 1880).

STATKENSTEIN. — Recherches à l'Institut pharmacologique de Prague. 1924.

STARKENSTEIN. — Citation d'après Biberfeld (*Biochemische Zeitschrift*. 1921).

Straub. — Assemblée Générale de l'Association des chimistes allemands, à Fribourg, 1912.

Sydenham. — Œuvres de médecine pratique (xvii[e] siècle) (*Traduction française de A. Jault*, Montpellier, 1816).

Tandon. — *Indian medical Record*. Décembre 1899

E. Terrien. — *in Traité de pathologie médicale et de thérapeutique appliquée* (Paris, 1920).

Triboulet et Boyé. — *Société de Pédiatrie*. 20 octobre 1908.

Trousseau. — Cliniques.

Trousseau et Pidoux. — *Traité de thérapeutique et de matière médicale* (9[e] édition. Paris 1887).

Vittorio Brun. — *Archives de médecine des enfants* (janvier 1913).

Wertheimer Raffalowitch. — *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 1910, n° 7.

West. — *Leçons sur les maladies des enfants* (2[e] édition française Paris, 1881).

Zimmermann. — *Traité de la dysenterie*, 1765 (Traduction Lefebvre de Villebrune, Lausanne, 1794).

1928. Saint-Amand (Cher). — Imprimerie A. CLERC.